

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Alprazolam Alter 0,25 mg comprimidos EFG  
Alprazolam Alter 0,50 mg comprimidos EFG  
Alprazolam Alter 1 mg comprimidos EFG  
Alprazolam Alter 2 mg comprimidos EFG

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Comprimidos.

Cada comprimido de Alprazolam Alter 0,25 mg comprimidos contiene 0,25 mg de alprazolam.

Cada comprimido de Alprazolam Alter 0,50 mg comprimidos contiene 0,50 mg de alprazolam.

Cada comprimido de Alprazolam Alter 1 mg comprimidos contiene 1 mg de alprazolam.

Cada comprimido de Alprazolam Alter 2 mg comprimidos contiene 2 mg de alprazolam.

#### Excipientes con efecto conocido

Cada comprimido de 0,25 mg contiene 83 mg de lactosa monohidrato.

Cada comprimido de 0,50 mg contiene 82,72 mg de lactosa monohidrato y 0,02 mg de amarillo anaranjado S (E110).

Cada comprimido de 1 mg contiene 82,24 mg de lactosa monohidrato y 0,002 mg de amaranto (E123).

Cada comprimido de 2 mg contiene 154,5 mg de lactosa monohidrato.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido.

Alprazolam Alter 0,25 mg: comprimidos circulares, ranurados y de color blanco.

Alprazolam Alter 0,50 mg: comprimidos circulares, ranurados y de color naranja.

Alprazolam Alter 1 mg: comprimidos circulares, ranurados y de color azul celeste.

Alprazolam Alter 2 mg: comprimidos circulares, ranurados en cruz y de color blanco.

La ranura sirve únicamente para fraccionar y facilitar la deglución, pero no para dividir en dosis iguales.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1 Indicaciones terapéuticas

Alprazolam está indicado en el tratamiento de trastornos de ansiedad generalizada y ansiedad asociada a síntomas de depresión y en el tratamiento de trastornos por angustia con o sin agorafobia.

Las benzodiazepinas sólo están indicadas para el tratamiento de un trastorno intenso, que limita la actividad del paciente o lo somete a una situación de estrés importante.

#### 4.2 Posología y forma de administración

##### Posología

La dosis óptima de alprazolam deberá determinarse individualmente en base a la gravedad de los síntomas y a la respuesta individual del paciente. La dosis usual (ver *tabla adjunta*) satisfará las necesidades de la mayoría de los pacientes.

Indicación / adultos	Dosis inicial*	Rango de dosis
----------------------	----------------	----------------

Ansiedad y ansiedad asociada a síntomas de depresión	0,25 a 0,5 mg tres veces al día	0,5 a 4 mg/día en dosis divididas
Trastornos por angustia	0,5 a 1 mg al acostarse, o bien 0,5 mg dos veces al día	La dosis debe ajustarse en función de la respuesta del paciente. Los ajustes deben realizarse con incrementos no superiores a 1 mg cada 3 o 4 días. Pueden añadirse dosis adicionales hasta alcanzar el esquema posológico de 3 o 4 veces al día. La dosis de mantenimiento habitual oscila entre 5 y 6 mg. En algunos pacientes se han necesitado hasta 10 mg/día
Pacientes ancianos y/o con enfermedades debilitantes	0,25 mg dos o tres veces al día	0,5 a 0,75 mg/día en dosis divididas. La dosis deberá reducirse a la mínima dosis efectiva, pero podrá incrementarse gradualmente si fuese necesario y tolerado
Pacientes con insuficiencia renal y/o hepática	0,25 a 0,5 mg dos veces al día	0,5 a 1 mg/día en dosis divididas. Puede incrementarse gradualmente si fuese necesario y tolerado

\*si aparecen reacciones adversas, la dosis deberá disminuirse

En aquellos pacientes que necesiten dosis más altas, la dosis se aumentará paulatinamente para evitar la aparición de reacciones adversas. En general, los pacientes que no hayan recibido previamente ningún tratamiento psicotrópico, necesitarán dosis más bajas que aquellos que hayan sido tratados con tranquilizantes menores, hipnóticos o antidepresivos; o aquellos con antecedentes de alcoholismo crónico.

Se recomienda seguir el principio general de administrar la mínima dosis eficaz, para prevenir el desarrollo de ataxia o sedación excesiva. Se debe evaluar a los pacientes periódicamente y hacer los ajustes de dosis necesarios y analizar la necesidad de continuar el tratamiento, especialmente si el paciente carece de síntomas. No debe excederse de la dosis máxima.

- **Duración del tratamiento**

La duración del tratamiento debe ser la más corta posible. De forma general, la duración global del tratamiento no deberá exceder de 8-12 semanas para la mayoría de los pacientes y comprenderá el periodo de disminución de la posología (ver párrafo siguiente “Supresión del tratamiento”). En aquellos casos en que sea necesario prolongar el tratamiento, se hará durante períodos limitados, realizándose reevaluaciones precisas y repetidas del estado del paciente.

- **Supresión del tratamiento**

La dosis se disminuirá lentamente de acuerdo a la buena práctica médica. Se recomienda que las reducciones diarias del fármaco no excedan de 0,5 mg cada tres días. Algunos pacientes pueden requerir una reducción todavía más lenta.

Es aconsejable explicar al paciente cómo debe disminuir progresivamente la dosis. Además es importante que el paciente esté alerta ante la posibilidad de un efecto rebote mientras se suprime el tratamiento.

### **Forma de administración**

Tragar el comprimido entero, sin masticar, con ayuda de un poco e líquido.

- **Poblaciones especiales**

- ***Población pediátrica***

No se ha establecido la seguridad y eficacia de alprazolam en niños y adolescentes menores de 18 años, por lo que su uso no está recomendado.

- *Uso en pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años) y debilitados*  
En pacientes de edad avanzada el tratamiento debe iniciarse con una dosis más baja (ver tabla anterior) a fin de evitar el desarrollo de ataxia o sedación excesiva.
- *Pacientes con insuficiencia respiratoria*  
Se recomienda administrar dosis menores en pacientes con insuficiencia respiratoria crónica por el riesgo asociado de depresión respiratoria.
- *Pacientes con insuficiencia renal o hepática*  
Se debe tener especial cuidado al establecer la dosis inicial en pacientes con insuficiencia renal o hepática. En pacientes con insuficiencia hepática grave el tratamiento con alprazolam, al igual que con el resto de benzodiazepinas, está contraindicado (ver sección 4.3.) debido al riesgo asociado de encefalopatías.

#### 4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al alprazolam o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Miastenia gravis.
- Hipersensibilidad a las benzodiazepinas.
- Insuficiencia respiratoria grave.
- Síndrome de apnea del sueño
- Insuficiencia hepática grave.
- Glaucoma de ángulo cerrado agudo

#### 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

- Tolerancia  
Después de un uso continuado durante algunas semanas, puede detectarse un cierto grado de pérdida de eficacia con respecto a los efectos hipnóticos.
- Dependencia  
El tratamiento con benzodiazepinas puede provocar el desarrollo de dependencia física y psíquica. El riesgo de dependencia se incrementa con la dosis y duración de tratamiento y es también mayor en pacientes con antecedentes de consumo de drogas de abuso o alcohol.

Una vez que se ha desarrollado la dependencia física, la finalización brusca del tratamiento puede acompañarse de síntomas de retirada, tales como cefaleas, dolores musculares, ansiedad acusada, tensión, intranquilidad, confusión e irritabilidad. En los casos graves, se han descrito los siguientes síntomas: despersonalización, hiperacusia, hormigueo y calambres en las extremidades, intolerancia a la luz, sonidos y contacto físico, alucinaciones o convulsiones.

Se debe tener en cuenta que, a menudo, cuando se suprime la terapia en pacientes con trastornos por angustia, los síntomas asociados con la recurrencia de la crisis de angustia se asemejan con los de la supresión.

- Insomnio de rebote y ansiedad  
Se ha descrito un síndrome de carácter transitorio tras la retirada del tratamiento, caracterizado por la reaparición de los síntomas- aunque más acentuados- que dieron lugar a la instauración del mismo. Se puede acompañar por otras reacciones tales como cambios en el humor, ansiedad o trastornos del sueño e intranquilidad. Ya que la probabilidad de aparición de un fenómeno de retirada/rebote es mayor después de finalizar el tratamiento bruscamente, se recomienda disminuir la dosis de forma gradual hasta su supresión definitiva.
- Duración del tratamiento

La duración del tratamiento debe ser la más corta posible (ver sección 4.2.), dependiendo de la indicación, y no debe exceder las 8-12 semanas para los trastornos de ansiedad, incluyendo el tiempo necesario para proceder a la retirada gradual de la medicación.

Nunca debe prolongarse el tratamiento sin una reevaluación de la situación del paciente.

Puede ser útil informar al paciente al comienzo del tratamiento de que éste es de duración limitada y explicarle de forma precisa cómo disminuir la dosis progresivamente. Además es importante que el paciente sea consciente de la posibilidad de aparición de un fenómeno de rebote, lo que disminuirá su ansiedad ante los síntomas que pueden aparecer al suprimir la medicación.

Al utilizar las benzodiazepinas de acción corta en ciertas indicaciones puede suceder que el cuadro de retirada se manifieste con niveles plasmáticos terapéuticos, especialmente si la dosis utilizada era alta.

- Amnesia

Las benzodiazepinas pueden inducir una amnesia anterógrada. Este hecho ocurre más frecuentemente transcurridas varias horas tras la administración del medicamento por lo que, para disminuir el riesgo asociado, los pacientes deberían asegurarse de que van a poder dormir de forma ininterrumpida durante 7-8 horas (ver sección 4.8.).

- Reacciones psiquiátricas y paradójicas

Las benzodiazepinas pueden producir reacciones tales como, intranquilidad, agitación, irritabilidad, agresividad, delirios, ataques de ira, pesadillas, alucinaciones, psicosis, comportamiento inadecuado y otros efectos adversos sobre la conducta. En caso de que esto ocurriera, se deberá suspender el tratamiento. Estas reacciones son más frecuentes en niños y ancianos.

En pacientes con alteraciones de la personalidad deben extremarse las precauciones antes de recomendar el uso de benzodiazepinas.

- Grupos especiales de pacientes

- *Pacientes psicóticos*

Alprazolam no está recomendado como tratamiento de primera línea de la enfermedad psicótica.

- *Pacientes con depresión*

No se ha establecido la utilidad de alprazolam en ciertos casos de depresión: depresión con rasgos psicóticos, en los trastornos bipolares y en la depresión endógena, es decir, en pacientes hospitalizados severamente deprimidos.

En pacientes con ansiedad asociada a depresión, las benzodiazepinas o medicamentos del tipo de las benzodiazepinas no deben utilizarse solas para tratar la depresión, ya que pueden precipitar o aumentar el riesgo de suicidio. Por tanto, alprazolam se utilizará con precaución, y la duración del tratamiento será limitada, en pacientes con signos y síntomas de un trastorno depresivo o tendencia al suicidio.

En pacientes con depresión se han notificado episodios de hipomanía y manía en asociación con el uso de alprazolam.

- *Pacientes con antecedentes de consumo de drogas o de alcohol*

Las benzodiazepinas se utilizarán con extremada precaución en pacientes con antecedentes de alcoholismo o drogadicción.

- Advertencias sobre excipientes

*Alprazolam Alter 0,25 mg, 0,50 mg, 1 mg y 2 mg comprimidos:* Estos medicamentos contienen lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa, no deben tomar este medicamento.

*Alprazolam Alter 0,50 mg comprimidos:* Este medicamento puede producir reacciones alérgicas porque contiene amarillo anaranjado S (E110). Puede provocar asma, especialmente en pacientes alérgicos al ácido acetilsalicílico.

*Alprazolam Alter 1 mg comprimidos:* Este medicamento puede producir reacciones alérgicas porque contiene amaranto (E123). Puede provocar asma, especialmente en pacientes alérgicos al ácido acetilsalicílico.

#### 4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

- Alcohol y otros depresores del SNC

Las benzodiazepinas producen un efecto aditivo cuando se administran conjuntamente con alcohol u otros depresores del SNC. No se recomienda la ingesta de alcohol durante el tratamiento con benzodiazepinas.

Alprazolam se debe utilizar con precaución cuando se combina con otros depresores del SNC. El uso de alprazolam junto con antipsicóticos (neurolépticos), ansiolíticos/sedantes, algunos agentes antidepresivos, opiáceos, anticonvulsivos y antihistamínicos sedantes, puede provocar un aumento del efecto depresivo central.

Con clozapina existe un riesgo incrementado de paro cardíaco y/o respiratorio.

En el caso de los analgésicos narcóticos también se puede producir un aumento de la sensación de euforia, lo que puede incrementar la dependencia psíquica.

- Interacciones farmacocinéticas

Se pueden producir interacciones farmacocinéticas cuando se administra alprazolam con fármacos que interfieren en su. Los compuestos que inhiben ciertos enzimas hepáticos (particularmente el citocromo P450 3A4) pueden aumentar la concentración de alprazolam y potenciar su actividad. En menor grado, esto también es aplicable a aquellas benzodiazepinas que se metabolizan exclusivamente por conjugación. Los datos obtenidos a través de los ensayos clínicos y de los estudios *in vitro* con alprazolam, así como de los ensayos clínicos con fármacos que se metabolizan de forma similar, muestran la existencia de varios grados de interacción, y la posible interacción con alprazolam de numerosos fármacos. En base a los grados de interacción y el tipo de datos disponibles:

- No se recomienda la administración de alprazolam junto con ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol y otros antifúngicos azólicos.

- Se debe considerar una reducción de dosis y un cuidado especial cuando se administra alprazolam con nefazodona, fluvoxamina y cimetidina.

- Se recomienda prestar especial atención cuando alprazolam se coadministra con fluoxetina, dextropropoxifeno, anticonceptivos orales, diltiazem y antibióticos macrólidos tales como eritromicina, troleandomicina, claritromicina y telitromicina.

- Las interacciones que se producen entre alprazolam y los inhibidores de la proteasa empleados en el tratamiento de VIH (por ejemplo ritonavir) son complejas y dependientes del tiempo. Ritonavir a dosis bajas produce un gran descenso en el aclaramiento de alprazolam, prolonga su semivida de eliminación y mejora sus efectos clínicos. Sin embargo, al aumentar la exposición a ritonavir, la inducción del CYP3A4 compensa esta inhibición. Esta interacción requiere un ajuste de dosis o bien la suspensión del tratamiento con alprazolam.

## 4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

### Embarazo

Una gran cantidad de datos basados en estudios de cohortes indican que durante el primer trimestre de embarazo no existe relación entre el uso de benzodiazepinas y un aumento del riesgo de malformación mayor del feto. Sin embargo, algunos estudios epidemiológicos de casos y controles han encontrado un elevado riesgo de aparición de fisuras orales en el feto. Los datos indicaron que el riesgo de tener un bebé con una fisura oral después de la exposición materna a benzodiazepinas es menor a 2 entre 1000. La tasa esperada para estos defectos en la población general es aproximadamente 1 entre 1000.

El tratamiento con benzodiazepinas a dosis elevadas, durante el segundo y tercer trimestre de embarazo, ha revelado una disminución de los movimientos fetales activos y una variabilidad del ritmo cardiaco del feto.

Cuando, por razones médicas, el tratamiento tiene que ser administrado durante el último trimestre del embarazo, incluso a dosis bajas, se puede observar el “síndrome del niño flojo” (hipotonía axial), o problemas de succión que conducen a una pobre ganancia de peso. Estos signos son reversibles, pero pueden durar de 1 a 3 semanas de acuerdo con la vida media del producto. A dosis altas puede aparecer depresión respiratoria o apnea e hipotermia en el recién nacido. Se pueden observar asimismo síntomas de abstinencia neonatal con hiperexcitabilidad, agitación y temblor unos pocos días después del nacimiento, incluso aunque no haya síndrome del niño flojo. La aparición de los síntomas de abstinencia después del nacimiento depende de la vida media del fármaco.

Teniendo en cuenta todos estos datos, el uso de alprazolam durante el embarazo puede ser considerado si las indicaciones terapéuticas y la posología son estrictamente respetadas. Si durante la última parte del embarazo el tratamiento con alprazolam es absolutamente necesario, deben evitarse las dosis elevadas y los síntomas de abstinencia y/o síndrome del niño flojo deben monitorizarse en el recién nacido.

### Lactancia

Debido a que las benzodiazepinas se excretan en la leche materna, aunque a un nivel bajo, el uso de alprazolam no se recomienda durante la lactancia.

## 4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La capacidad para conducir vehículos y utilizar maquinaria puede verse negativamente afectada por la sedación, amnesia, dificultad en la concentración y deterioro de la función muscular que pueden aparecer como consecuencia del tratamiento. Debe advertirse a los pacientes de estos riesgos y debe recomendárseles no utilizar maquinaria ni conducir durante el tratamiento. Estos efectos están potenciados por el alcohol. Además, los periodos de sueño insuficientes pueden incrementar el deterioro del estado de alerta (ver sección 4.5.).

## 4.8 Reacciones adversas

Durante el tratamiento con alprazolam se han observado y notificado las siguientes reacciones adversas con las siguientes frecuencias: Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), muy raras ( $< 1/10.000$ ), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

<b>MedDRA Sistema de clasificación de órganos</b>	<b>Reacciones adversas</b>	<b>Frecuencia</b>
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Discrasias sanguíneas	Raras

Trastornos endocrinos	Hiperprolactinemia	Poco frecuentes
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Disminución del apetito	Frecuentes
Trastornos psiquiátricos	Confusión, depresión	Frecuentes
	Alucinaciones, rabia, conducta agresiva, comportamiento hostil, ansiedad, agitación, cambios en la libido, insomnio, pensamientos anormales, nerviosismo, excitación	Poco frecuentes
Trastornos del sistema nervioso	Sedación, somnolencia	Muy frecuentes
	Ataxia, trastornos de la coordinación, pérdida de memoria, dificultad para hablar, dificultad de concentración, vértigos, cefaleas, mareos	Frecuentes
	Amnesia, distonía, temblor, sequedad de boca	Poco frecuentes
	Manifestaciones autonómicas, anorexia, emociones adormecidas, vigilancia reducida	No conocida
Trastornos oculares	Visión borrosa	Frecuentes
	Doble visión	No conocida
Trastornos cardíacos	Hipotensión, taquicardia	Poco frecuentes
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Congestión nasal	Poco frecuentes
Trastornos gastrointestinales	Estreñimiento, náuseas	Frecuentes
	Vómitos, diarrea, incremento de la salivación, incontinencia	No conocida
Trastornos hepatobiliares	Función hepática anormal, ictericia	Poco frecuentes
	Hepatitis	No conocida
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Dermatitis, erupciones cutáneas	Poco frecuentes
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Debilidad musculoesquelética, distonía	Poco frecuentes
Trastornos renales y urinarios	Incontinencia urinaria, retención urinaria	Poco frecuentes
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Disfunción sexual, irregularidades menstruales	Poco frecuentes
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Astenia, irritabilidad	Frecuentes
	Edema periférico, fatiga	No conocida
Exploraciones complementarias	Cambio de peso, aumento de la presión intraocular	Poco frecuentes

En muchas de las notificaciones espontáneas de alteraciones del comportamiento, los pacientes estaban bajo tratamiento concomitante con otros fármacos que actuaban sobre el sistema nervioso central y/o padecían una enfermedad psiquiátrica subyacente. Los pacientes con trastorno límite de la personalidad, historia previa de comportamiento violento o agresivo o de abuso de alcohol o de otras sustancias, tienen el riesgo de sufrir tales reacciones adversas. Durante la interrupción del tratamiento con alprazolam en pacientes con trastornos por estrés postraumático se notificaron casos de irritabilidad, hostilidad y pensamientos obsesivos.



Con el uso de benzodiazepinas pueden aparecer somnolencia, embotamiento afectivo, reducción del estado de alerta, confusión, fatiga, cefalea, mareo, debilidad muscular, ataxia o diplopía. Estos fenómenos ocurren predominantemente al comienzo del tratamiento y generalmente desaparecen con la administración continuada. Otras reacciones adversas tales como alteraciones gastrointestinales, cambios en la libido o reacciones cutáneas pueden ocurrir ocasionalmente.

#### Amnesia

Puede desarrollarse una amnesia anterógrada al utilizar dosis terapéuticas, siendo mayor el riesgo al incrementar la dosis. Los efectos amnésicos pueden asociarse a conductas inadecuadas (ver sección 4.4.).

#### Depresión

La utilización de benzodiazepinas puede desenmascarar una depresión pre-existente.

#### Reacciones psiquiátricas y paradójicas

Al utilizar benzodiazepinas o compuestos similares, pueden aparecer reacciones tales como intranquilidad, agitación, irritabilidad, agresividad, delirio, ataques de ira, pesadillas, alucinaciones, psicosis, comportamiento inadecuado y otras alteraciones de la conducta. Dichas reacciones pueden ser graves y aparecen más frecuentemente en niños y ancianos.

#### Dependencia

La administración de alprazolam (incluso a dosis terapéuticas) puede conducir al desarrollo de dependencia física: la supresión del tratamiento puede conducir al desarrollo de fenómenos de retirada o rebote (ver sección 4.4.). Puede producirse dependencia psíquica. Se han comunicado casos de abuso.

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

### **4.9 Sobredosis**

Al igual que ocurre con otras benzodiazepinas, la sobredosis no representa una amenaza vital a no ser que su administración se combine con otros depresores centrales (incluyendo alcohol).

El manejo clínico de la sobredosis de cualquier medicamento, siempre debe tener en cuenta la posibilidad de que el paciente haya ingerido múltiples productos.

#### Síntomas

La sobredosificación con benzodiazepinas se manifiesta generalmente por distintos grados de depresión del sistema nervioso central, que pueden ir desde somnolencia hasta coma. En casos moderados, los síntomas incluyen somnolencia, confusión y letargia; en casos más graves, pueden aparecer ataxia, hipotonía, hipotensión, depresión respiratoria, raramente coma y muy raramente muerte.

#### Tratamiento

En todos los casos de sobredosificación deben monitorizarse la respiración, el pulso y la presión arterial y, en caso necesario, instaurarse las medidas necesarias. Deben administrarse fluidos intravenosos y debe mantenerse una ventilación pulmonar adecuada.

Tras una sobredosis de benzodiazepinas, debe inducirse el vómito (antes de una hora) si el paciente conserva la consciencia o realizarse un lavado gástrico con conservación de la vía aérea si está inconsciente. Si el vaciado gástrico no aporta ninguna ventaja, deberá administrarse carbón activado para reducir la absorción.



Deberá prestarse especial atención a las funciones respiratoria y cardiovascular si el paciente requiere ingreso en una unidad de cuidados intensivos.

Los experimentos realizados con animales han sugerido que la diuresis forzada o la hemodiálisis son probablemente de poca utilidad en el tratamiento de la sobredosis.

Puede usarse el flumazenilo como antídoto, si bien el antagonismo del flumazenilo sobre los efectos de las benzodiazepinas puede inducir alteraciones neurológicas (convulsiones).

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Ansiolíticos, derivados de la benzodiazepina.

Código ATC: N05B A12

El mecanismo exacto de acción de las benzodiazepinas, incluyendo alprazolam es desconocido, sin embargo, se cree que ejercen sus efectos por unión a los receptores estero-específicos localizados en varias zonas dentro del sistema nervioso central. Alprazolam comparte las propiedades ansiolíticas, hipnóticas, relajantes musculares y anticonvulsivantes con otros miembros de la clase de las benzodiazepinas, con una actividad específica en las crisis de angustia. Como otras benzodiazepinas, causa dependencia de tipo barbiturato, pero muestra una pobre dependencia cruzada en animales fenobarbital-dependientes.

### **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

#### Absorción

Alprazolam se absorbe con rapidez después de su administración por vía oral, alcanzándose la concentración plasmática máxima al cabo de 1-2 horas de la administración por dicha vía.

#### Distribución

*In vitro*, la unión de alprazolam a proteínas plasmáticas es de un 80%. Cuando se administró el fármaco marcado con <sup>14</sup>C a ratones preñados, éste apareció uniformemente distribuido en el feto, siendo las concentraciones de <sup>14</sup>C casi iguales a las encontradas en la sangre y músculo de la madre.

#### Metabolismo y eliminación

La vida media de alprazolam es de 12-15 horas. Tanto el fármaco como sus metabolitos son excretados principalmente por orina. Los metabolitos predominantes son: alfa-hidroxi-alprazolam y una benzofenona derivada de alprazolam. La actividad biológica de alfa-hidroxi-alprazolam es aproximadamente la mitad que la de alprazolam, mientras que la benzofenona es esencialmente inactiva. Los niveles en plasma de estos metabolitos son muy bajos, sin embargo, su vida media es similar a la de alprazolam.

Alprazolam no afectó a los tiempos de protrombina o a los niveles de warfarina en plasma en estudios realizados en voluntarios a los que se les administró warfarina sódica por vía oral.

#### Linealidad/ No linealidad

Tras una dosis única, los niveles en plasma son proporcionales a la dosis siendo su farmacocinética lineal hasta una dosis de 10 mg. Con dosis de 0,5 a 3 mg se observan niveles de 8 a 37 ng/ml. Durante la administración repetida de 1,5 a 10 mg/día, en dosis divididas, los niveles en equilibrio fueron de 18,3 a 100 ng/ml.

### **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

Mutagénesis, Carcinogénesis, Fertilidad y efectos oculares

Alprazolam no fue mutagénico en el teste de Ames *in vitro*. Alprazolam no produjo aberraciones cromosómicas en el test *in vivo* del micronúcleo en ratas hasta con la dosis más alta estudiada de 100 mg/kg, que es 500 veces mayor que la dosis diaria máxima recomendada en humanos de 10 mg/día.

No se observó evidencia de potencial carcinogénico durante los estudios bioanalíticos de 2 años de duración con alprazolam en ratas a dosis de hasta 30 mg/kg/día (150 veces la dosis diaria máxima recomendada en humanos de 10 mg/día) y en ratones a dosis de hasta 10 mg/kg/día (50 veces la dosis diaria máxima recomendada en humanos de 10 mg/día).

Alprazolam no alteró la fertilidad en ratas hasta con la dosis más alta estudiada de 5 mg/kg/día, que es 25 veces la dosis diaria máxima recomendada en humanos de 10 mg/día.

Cuando se administró alprazolam por vía oral a ratas a dosis de 3, 10 y 30 mg/kg/día (de 15 a 150 veces la dosis diaria máxima recomendada en humanos de 10 mg/día) durante 2 años, se observó una tendencia hacia un incremento, relacionado con la dosis, en el número de cataratas (en hembras) y de vascularización corneal (en machos). Estas lesiones no aparecieron hasta después de 11 meses de tratamiento.

## 6. DATOS FARMACÉUTICOS

### 6.1 Lista de excipientes

#### Alprazolam Alter 0,25 mg comprimidos EFG

Lactosa monohidrato.  
Celulosa microcristalina.  
Almidón de maíz.  
Talco.  
Carboximetilalmidón sódico (Tipo A)  
Estearato de magnesio.

#### Alprazolam Alter 0,50 mg comprimidos EFG

Lactosa monohidrato.  
Celulosa microcristalina.  
Almidón de maíz.  
Talco.  
Carboximetilalmidón sódico (Tipo A).  
Estearato de magnesio.  
Amarillo de quinoleína (E104).  
Amarillo anaranjado S (E110).

#### Alprazolam Alter 1 mg comprimidos EFG

Lactosa monohidrato.  
Celulosa microcristalina.  
Almidón de maíz.  
Talco.  
Carboximetilalmidón sódico (Tipo A).  
Estearato de magnesio.  
Colorante azul patente V (E131).  
Amaranto (E123).

#### Alprazolam Alter 2 mg comprimidos EFG

Lactosa monohidrato.  
Celulosa microcristalina.  
Almidón de maíz.  
Talco.  
Carboximetilalmidón sódico (Tipo A).  
Estearato de magnesio.

## 6.2 Incompatibilidades

No procede.

## 6.3 Periodo de validez

5 años.

## 6.4 Precauciones especiales de conservación

No se requieren condiciones especiales de conservación.

## 6.5 Naturaleza y contenido del envase

### Alprazolam Alter 0,25 mg comprimidos EFG

Estuches de cartón conteniendo comprimidos dispuestos en placas blíster de aluminio/PVC, envase con 30 comprimidos.

### Alprazolam Alter 0,50 mg comprimidos EFG

Estuches de cartón conteniendo comprimidos dispuestos en placas blíster de aluminio/PVC, envase con 30 comprimidos. Envase clínico con 500 comprimidos.

### Alprazolam Alter 1 mg comprimidos EFG

Estuches de cartón conteniendo comprimidos dispuestos en placas blíster de aluminio/PVC, envase con 30 comprimidos.

### Alprazolam Alter 2 mg comprimidos EFG

Estuches de cartón conteniendo comprimidos dispuestos en placas blíster de aluminio/PVC, envases con 30 y 50 comprimidos.

## 6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

## 7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

LABORATORIOS ALTER, S.A.

Mateo Inurria, 30

28036- Madrid

España

## 8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Alprazolam Alter 0,25 mg comprimidos E.F.G,

Nº Reg.: 66937

Alprazolam Alter 0,50 mg comprimidos E.F.G,

Nº Reg.: 66936

Alprazolam Alter 1 mg comprimidos E.F.G,

Nº Reg.: 66938

Alprazolam Alter 2 mg comprimidos E.F.G,

Nº Reg.: 66939

## 9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: Septiembre 2005

## 10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Octubre 2013